

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-178841

(43)Date of publication of application : 20.07.1993

(51)Int.Cl.

C07D239/42
A61K 31/505
A61K 31/505
A61K 31/505
C07D239/34
C07D239/38

(21)Application number : 04-164009

(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD

(22)Date of filing : 28.05.1992

(72)Inventor : HIRAI KENTARO
ISHIHA TERUYUKI
KOIKE HARUO
WATANABE MASAMICHI

(30)Priority

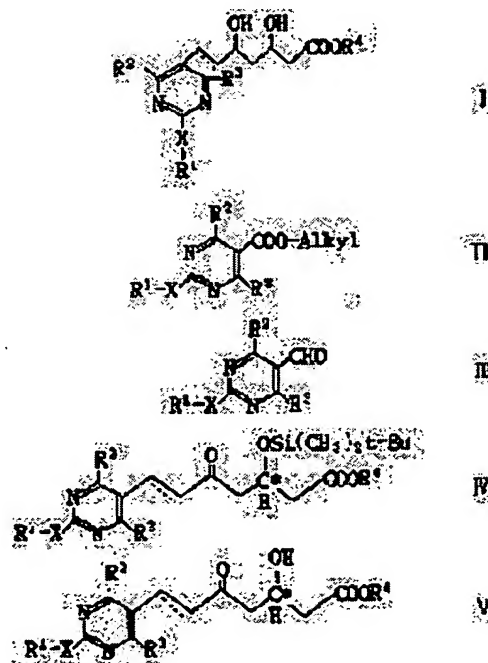
Priority number : 03188015 Priority date : 01.07.1991 Priority country : JP

(54) PYRIMIDINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a new pyrimidine derivative useful as a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reduction inhibitor, thus effective for the therapies of hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia, and also atherosclerosis.

CONSTITUTION: The objective compound of formula I (R₁ is lower alkyl, aryl or aralkyl; R₂ and R₃ are each H, alkyl or aryl; R₄ is H, alkyl or cation capable of forming nontoxic, pharmaceutically permissible salt; X is sulfur, oxygen, sulfonyl or imino) or cyclized lactone compound therefrom, for example, sodium (+)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylaminopyrimidin)-5-yl] (3R, 5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenoate. The compound of the formula I can be obtained by producing, starting from a compound of formula II, a compound of formula III followed by a compound of formula IV and then a compound of formula V which is, in turn, made to react with diethylmethoxyborane and NaBH₄).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

27.07.1994

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2648897

[Date of registration] 16.05.1997

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 5 - 1 7 8 8 4 1

(43) 公開日 平成 5 年 (1993) 7 月 20 日

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D239/42		Z 7038-4C		
A61K 31/505	ABX	7252-4C		
	ADN	7252-4C		
	AED	7252-4C		
C07D239/34		7038-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全 13 頁) 最終頁に続く

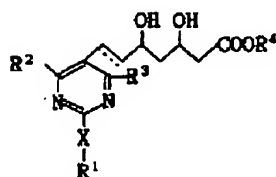
(21) 出願番号	特願平 4 - 1 6 4 0 0 9	(71) 出願人	0 0 0 0 0 1 9 2 6 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
(22) 出願日	平成 4 年 (1992) 5 月 28 日	(72) 発明者	平井 健太郎 京都府京都市下京区寺町通松原下ル植松町 7 2 0
(31) 優先権主張番号	特願平 3 - 1 8 8 0 1 5	(72) 発明者	石破 暉之 大阪府高槻市川添 1 - 4 - 6
(32) 優先日	平 3 (1991) 7 月 1 日	(72) 発明者	小池 晴夫 京都府相楽郡精華町大字菱田小字東川原 2 - 3 3
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	渡辺 正道 滋賀県大津市打出浜 8 - 1 - 2 0 1

(54) 【発明の名称】 ピリミジン誘導体

(57) 【要約】

【構成】式：

【化 1】



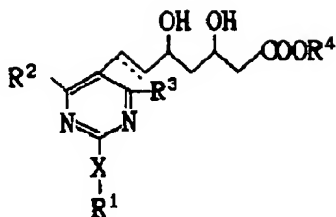
(式中、R¹は低級アルキル、アリールまたはアラルキルでありこれらの基はそれぞれ置換基を有していてもよい；R²およびR³はそれぞれ独立して水素、低級アルキルまたはアリールであり該アルキルおよびアリールはそれぞれ置換基を有していてもよい；R⁴は水素、低級アルキルまたは非毒性の薬学的に許容しうる塩を形成する陽イオン；Xは硫黄、酸素、スルホニル基または置換基を有していてもよいイミノ基；破線は二重結合の有無をそれぞれ表わす)で示される化合物またはその閉環ラクトン体を有効成分として含有するHMG-C o A還元酵素阻害剤。

【効果】コレステロール合成の中心的酵素であるHMG-C o A還元酵素を阻害し、コレステロールの合成を抑制することにより高コレステロール血症、高リポタンパク血症、更にはアテローム硬化症の治療に有効である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】式 (I) :

【化 1】



(式中、R¹は低級アルキル、アリールまたはアラルキルでありこれらの基はそれぞれ置換基を有していてもよい；R²およびR³はそれぞれ独立して水素、低級アルキルまたはアリールであり該アルキルおよびアリールはそれぞれ置換基を有していてもよい；R⁴は水素、低級アルキルまたは非毒性の薬学的に許容しうる塩を形成する陽イオン；Xは硫黄、酸素、スルホニル基または置換基を有していてもよいイミノ基；破線は二重結合の有無をそれぞれ表わす)で示される化合物またはその閉環ラクトン体である化合物。

【請求項 2】Xが硫黄である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】Xが酸素である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】Xがスルホニル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】Xが置換基を有していてもよいイミノ基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】置換基がアシル基、アルキルスルホニルアミノ基またはアルキルスルホニル基である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】光学活性体である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】請求項 1 記載の化合物を有効成分として含有する HMG-C o A 還元酵素阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A (HMG-C o A) 還元酵素阻害剤に関する。さらに詳しくは、コレステロール生合成の律速酵素である HMG-C o A 還元酵素を特異的に阻害し、コレステロールの合成を抑制することにより、高コレステロール血症、高リポタンパク血症、更にはアテローム性動脈硬化症の治療に有効である。

【0002】

【従来の技術】高コレステロール血症はしばしば現れる心臓血管疾患であるアテローム性動脈硬化症の重大な危険因子である。従って、コレステロール合成の中心的酵素である 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル C o A からメバロン酸の合成を触媒する HMG-C o A 還元酵素の活性への影響を調べることがアテローム性動脈硬化症を治療するための新規な薬剤を開発するために必要である。このような薬剤としては、カビの代謝産物またはそれを部分的に修飾して得られたメビノリン (米国特許

第 4, 2 3 1, 9 3 8)、プラバスタチン (特開昭 5 9 - 4 8 4 1 8) およびシンバスタチン (米国特許第 4, 4 4 4, 7 8 4) が、第 1 世代の HMG-C o A 還元酵素阻害剤として知られている。これに対して、最近では、フルバスタチン (F.G.Kathawala et al, 8th Int'l Symp. on Atherosclerosis, Abstract Papers, p.445, Rome (1988)) および BMY 2 2 0 8 9 (英国特許第 2, 2 0 2, 8 4 6) 等の合成 HMG-C o A 還元酵素阻害剤が開発され第 2 世代として期待されている。

【0003】

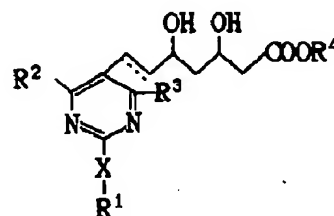
【発明が解決しようとする課題】以上によりコレステロールの生成を抑制することがアテローム性動脈硬化の予防および治療に重要であり、このことを考慮して有用な医薬品の開発が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前述の事情を考慮し鋭意研究した結果、下記一般式で示される化合物が優れた HMG-C o A 還元酵素阻害活性を有することを見出して本発明を完成した。即ち、本発明は式

(I) :

【化 2】



(式中、R¹は低級アルキル、アリールまたはアラルキルでありこれらの基はそれぞれ置換されていてもよい；R²およびR³はそれぞれ独立して水素、低級アルキルまたはアリールであり該アルキルおよびアリールはそれぞれ置換されていてもよい；R⁴は水素、低級アルキルまたは非毒性の薬学的に許容しうる塩を形成する陽イオン；Xは硫黄、酸素、スルホニル基または置換されていてもよいイミノ基；破線は二重結合の有無をそれぞれ表わす)で示される化合物またはその閉環ラクトン体で示される HMG-C o A 還元酵素阻害剤に関する。

【0005】本明細書中、低級アルキルとは、一般に直鎖状、分枝状または環状の炭素原子数 1 ~ 6 のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、シクロペンチル、n-ヘキシルおよびイソヘキシルなどが挙げられ、これらの低級アルキルは、ハロゲン、アミノおよびシアノよりなる群から選ばれた 1 ~ 3 個の同一または相異なる置換基で置換されていてもよい。ただし、ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

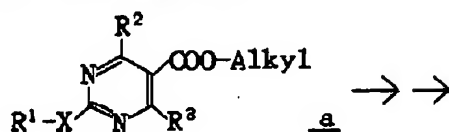
【0006】アリールとは、一般に炭素原子数 6 ~ 1 2

の芳香基を意味し、例えばフェニル、トリル、キシリル、ピフェニルおよびナフチル等が挙げられ、該アリールは、低級アルキル、ハロゲン、アミノおよびシアノ等からなる群から選ばれた 1 ～ 3 個までの同一もしくは相異なる置換基で置換されていてもよい。該アリールとしては、ハロゲンで 1 ～ 3 個置換されているフェニルが特に好ましい。

【 0 0 0 7 】アラルキルとは、炭素原子数 6 ～ 1 2 の芳香族系アリールで置換されている炭素原子数 1 ～ 6 の低級アルキルを意味し、当該アリールは前記アリールの定義に従う。アラルキルの具体例としては、ベンジル、フェネチル、およびフェニルプロピル等が挙げられ、該アラルキルは低級アルキル、ハロゲン、アミノおよびシアノ等からなる群から選ばれた 1 ～ 3 個までの同一もしくは相異なる置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 0 8 】薬学的に許容し得る塩を形成する陽イオンとは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属陽イオンまたはアンモニウムイオンを意味する。具体的にはアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウム、カリウムおよびセシウム等が挙げられ、アルカリ土類金属として、ベリリウム、マグネシウムおよびカルシウム等が挙げられるが、ナトリウムおよびカルシウムが特に好ましい。

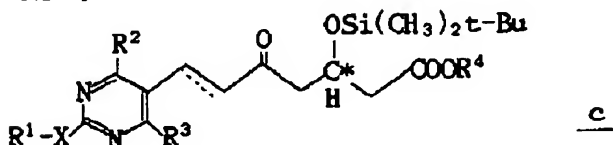
【 0 0 0 9 】アシル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリルおよびイソバレリル等が挙げられる。置換されていてもよい



(式中、 $R^1 \sim R^3$ はそれぞれ前記と同意義を有し、Alkyl は低級アルキルをそれぞれ意味する。)

【 0 0 1 1 】(2) 次いで、得られた化合物 b を (3 R) あるいは (3 S) 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ-5-オキソ-6-トリフェニルホスホラニリデンヘキサン酸誘導体と有機溶媒中、例えば、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等反応させることにより化合物 c が得られる。本反応は、1 ～ 30 時間、好ましくは 10 ～ 15 時間加熱下で行なわれるのが好ましい。

【化 4】



(式中、 C^* は不斉炭素原子、破線は二重結合の有無を意味し、 $R^1 \sim R^3$ はそれぞれ前記と同意義を有する。)

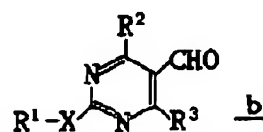
【 0 0 1 2 】(3) 次いで、化合物 c をハロゲン化水素の存在下、有機溶媒中で反応させて、tert-ブチルジメ

イミノ基という用語において、置換基とは、アシル基、置換されていてもよいアミノ基および置換スルホニル基が挙げられる。置換基としての置換アミノ基とは、スルホニル基またはアルキルスルホニル基等で置換されているアミノ基を意味し、具体的にはスルホニルアミノ基およびメタンスルホニルアミノ基等が挙げられる。また、置換基としての置換スルホニル基とは、アルキル基、アミノ基またはアルキルアミノ基で置換されているスルホニル基を意味し、具体的にはメタンスルホニル、スルファモイル、メチルスルファモイルおよびN-ジメチルスルファモイル等が挙げられる。

【 0 0 1 0 】本発明化合物の製造法を以下に示す。

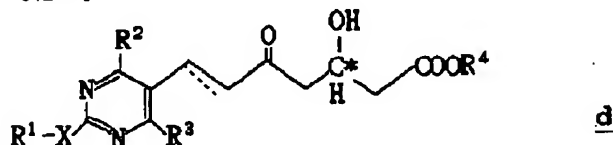
(1) 化合物 a のカルボン酸エステル基を THF、エーテルまたはトルエンなどの不活性溶媒中、 $LiAlH_4$ または DIBAL-H などの還元剤で還元してアルコールとする。本反応は、 $-70 \sim 50^\circ C$ 、好ましくは室温付近で 10 分間～10 時間、好ましくは 30 分間～3 時間実施される。次いで、塩化メチレンなどの溶媒中、TPAP/4-メチルモルホリン-N-オキサイド、ピリジニウムクロクロメートなどで酸化することにより、アルデヒド体 b を生成させる。本反応は $0 \sim 60^\circ C$ 、好ましくは室温付近で 10 分間～10 時間、好ましくは 30 分間～3 時間実施される。

【化 3】



チルシリル基を脱離することにより化合物 d を得る。ハロゲン化水素としては、種々のハロゲンが用いられるが、フッ化水素が最も好ましい。また、有機溶媒としては、前工程と同様のものが用いられるが、アセトニトリルが特に好ましい。本反応は、 $0 \sim 60^\circ C$ 、好ましくは室温付近で、0.5 ～ 10 時間、好ましくは 1 ～ 2 時間反応させる。

【化 5】

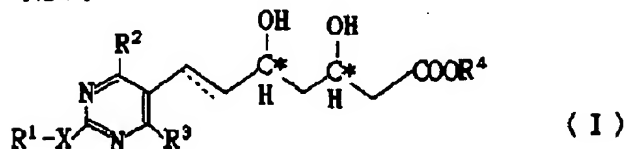


(式中、 C^* 、破線および $R^1 \sim R^3$ はそれぞれ前記と同意義を有する。)

【 0 0 1 3 】(4) 化合物 d を無水条件下、アルコール-有機溶媒の混液中で、ジエチルメトキシボランおよび $NaBH_4$ と反応させたのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して化合物 (I) を得る (R^1 : 低級アルキル)。本反応は、 $-100 \sim 20^\circ C$ 、好ましくは

-85~-70℃の冷却下で、10分~5時間好ましくは30分間~2時間反応させる。アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノールおよびブタノール等が用いられ、有機溶媒としては、前工程と同様のものが用いられる。更に、所望により得られた化合物を適当なアルコール中、金属水酸化物の水溶液を用いてケン化反応に付すか(R¹:陽イオン)、またはケン化後、更に酸により中性とし、有機溶媒で抽出する(R¹:水素)こともできる。ケン化反応は、通常工程により、好ましくは塩基性化合物の存在下、水、アルコール、ジオキサン、アセトンまたはその混合物などの通常の溶媒中で実施することができる。反応温度は0~50℃、好ましくは室温付近で実施するのが好ましい。金属水酸化物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび類似のものなどが挙げられる。酸としては、塩酸および硫酸などの無機酸が挙げられる。

【化6】



(式中、C^{*}、破線およびR¹~R⁴はそれぞれ前記と同意義を有する。)更に、得られた化合物(I)を要すれば加熱還流することにより化合物(I)の開環ラクトン体が得られる。

【0014】本発明化合物は、経口的または非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤もしくは顆粒剤等の固形剤あるいは水性もしくは油性懸濁剤、シロップ剤またはエリキシル剤などの液剤のいずれの剤型としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性または油性懸濁注射剤として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、

懸濁化剤等いずれも用いることができ、また他の添加剤、たとえば、保存剤、安定剤等を含むものであってもよい。

【0015】本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口的には、1日あたり0.5~200mg、好ましくは、1~100mg、また非経口的には、1日あたり0.1~100mg、好ましくは0.5~50mgであり、これを1~5回に分割して投与すればよい。以下に実施例および試験例を示し、本発明をさらに具体的に説明するが、これらによって本発明の範囲は限定されるものではない。

【0016】実施例で用いられる略字は、以下に示す意味を表わす。

Me:メチル

Et:エチル

i-Pr:イソプロピル

t-Bu:tert-ブチル

Ph:フェニル

20 DMF:ジメチルホルムアミド

THF:テトラヒドロフラン

DDQ:2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ

TPAP:テトラプロピルアンモニウムパールテネイト

HMPA:ヘキサメチルホスホトリアミド

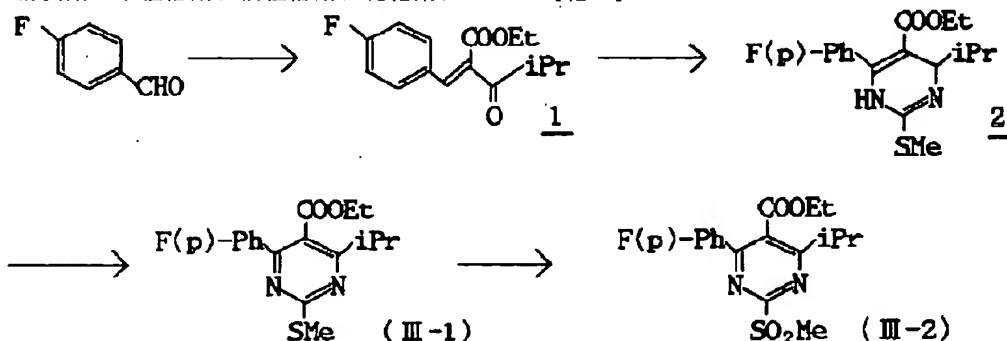
DIBAL-H:ジイソブチルアルミニウムハイドライド

【0017】【実施例】

参考例1

30 エチル 4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキシレート (III-1) およびエチル 4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-メチルスルホニルピリミジン-5-カルボキシレート (III-2) の合成

【化7】



p-フルオロベンズアルデヒド 81.81g を特開昭 61-40272 号明細書記載の方法により反応させて化合物 1151.0g (収率: 86.7%) を得る。次いで 144.68g を HMPA 65ml 中、S-メチルイソチ

オウレア・硫酸塩 28.24g と共に 100℃ で 22 時間攪拌する。次いでエーテルで抽出し、飽和重曹水、水の順で洗浄し乾燥、溶媒を留去する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 226.61

g (収率: 46.8%) を得る。

【0018】得られた化合物2にDDQ 21.64 g (0.095 mmol) をベンゼン400 ml 中に加えて30分間攪拌しカラムクロマトグラフィーにて精製して化合物(III-1) 24.31 g (収率: 91.9%) を得る。

NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (t, J=7, 3H); 1.31 (d, J=7, 6H); 2.61 (s, 3H); 3.18 (hept, J=7, 1H); 4.18 (q, J=7, 2H); 7.12 (m, 2H); 7.65 (m, 2H)

【0019】次いで得られた化合物(III-1) 13.28 g (0.04 mmol) をクロロホルム溶液中で、m-クロロ過安息香酸17.98 g を加えて室温で攪拌する。次いで、Na₂SO₃水、飽和重曹水で処理し乾燥、溶媒を留去し、n-ヘキサンで洗浄すると化合物(III-2) 13.93 g (95.7%) を得る。

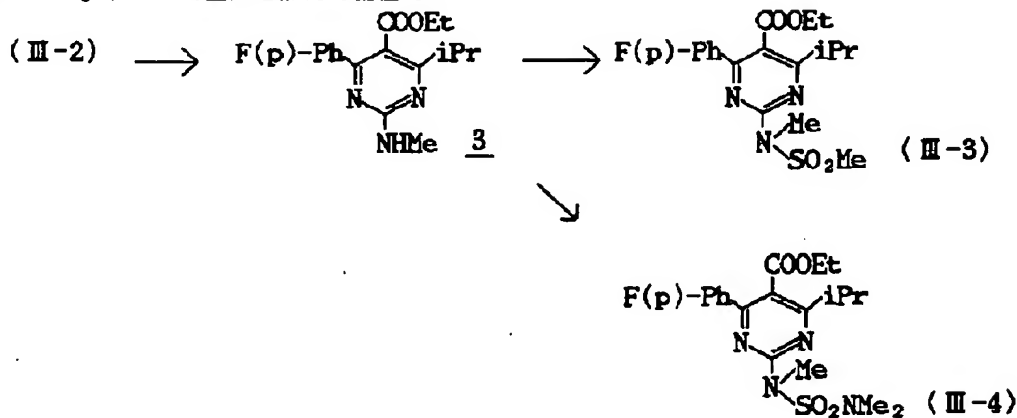
NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (t, J=7, 3H); 1.37 (d, J=7, 6H); 3.26 (hept, J=7, 1H); 3.42 (s, 3H); 4.28 (q, J=7, 2H); 7.18 (m, 2H); 7.76 (m, 2H)

また、該(III-2)は化合物2に過マンガン酸カリウムを反応させて酸化することにより化合物(III-1)を経由することなく得ることができる(参考例3)。

【0020】参考例2

(III-1)の別途合成方法

化合物2 200 mg (0.594 mmol) をジクロルメタン5 ml に溶解し、無水炭酸カリウム0.5 g (6.10 当量)、ヨウ素166 mg (1.1 当量) を加えて室温で2.



化合物(III-2) 52.7 g (144 mmol) の無水エタノール500 ml 溶液に氷冷下で5 N-メチルアミンエタノール溶液71.9 ml を加えて徐々に室温とし1時間攪拌後、溶媒を減圧下で留去し水を加える。次いで、エーテルで抽出、乾燥し、エーテルを減圧下で留去すると化合物3 46.9 g (収率: 100%) を得る。

融点: 85~86℃

元素分析値(%) C₁₇H₁₉N₃FO₂として

計算値: C, 64.34; H, 6.35; N, 13.24; F, 5.99

実験値: C, 64.42; H, 6.46; N, 13.30; F, 6.14

【0023】化合物3 370 mg (1.213 mmol) のD

5時間攪拌する。反応後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて、エーテルで抽出、水洗、乾燥する。溶媒を減圧で濃縮して樹脂状の化合物(III-1) 166 mg (収率: 83.6%) を得る。

NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (t, 3H, J=7); 1.31 (d, 6H, J=7); 2.61 (s, 3H); 3.17 (heptet, 1H, J=7); 4.18 (q, 2H, J=7); 7.07-7.17 (m, 2H); 7.61-7.69 (m, 2H)

【0021】参考例3

(III-1)の別途合成方法

化合物2 1.0 g (2.97 mmol) を10 ml のアセトンに溶解し、過マンガン酸カリウム1.5 g (9.48 mmol) を加えて、室温で15分間攪拌したのち、酢酸1.0 ml を加えて更に室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えてエーテルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去すると化合物(III-2) 1.07 g (2.94 mmol) (収率: 99.1%) を結晶として得る。

【0022】参考例4

エチル 4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシレート(III-3)およびエチル 4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-ジメチルスルファモイルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシレート(III-4)の合成

【化8】

MF 5 ml 溶液に氷冷下、60% NaH 60 mg を加えて、30分間攪拌後メタンスルホニルクロライド208 mg を加えて室温とし、更に2時間攪拌する。次いで、氷水を加えてエーテルで抽出し、水洗、乾燥する。エーテルを減圧下、留去し残渣をエーテル-n-ペンタンにて洗浄し化合物(III-3) 322 mg (収率: 57.6%) を得る。

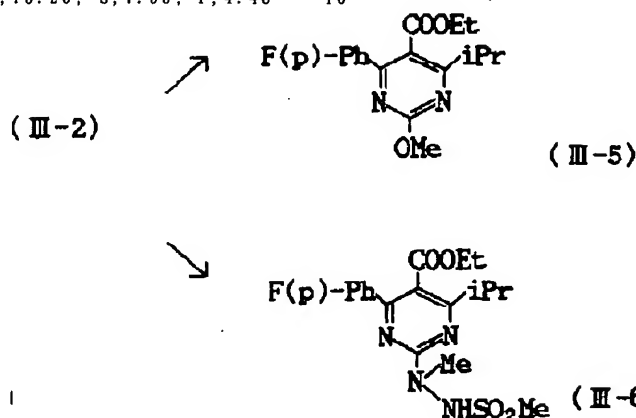
NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (t, J=7, 3H); 1.32 (d, J=7, 6H); 3.24 (hept, J=7, 1H); 3.52 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 4.19 (q, J=7, 2H); 7.14 (m, 2H); 7.68 (m, 2H)

【0024】また、化合物3 4.13 g (13.0 mmol)

のDMF 40 ml溶液に氷冷下60%NaH0.57 gを加えて徐々に室温として、1時間攪拌する。再び氷冷し、ジメチルスルファモイルクロライド2.43 g (16.9 mmol)を滴下し、2時間30分間攪拌する。反応溶液に氷水を加えてエーテルで抽出し、水洗、乾燥後、エーテルを減圧下で留去し残渣をエーテル-ヘキサンにて洗浄して化合物(III-4) 4.10 g (収率: 74.2%)を得る(融点: 114~116℃)。

元素分析値(%) C, H, N, S, F, O₄として

計算値: C, 53.76; H, 5.94; N, 13.20; S, 7.55; F, 4.48 10



化合物(III-2) 1.39 g (3.8 mmol)の無水メタノール溶液60 mlに氷冷下でナトリウムメトキシド溶液0.41 g (7.6 mmol)を加えて徐々に室温にし、1時間攪拌する。次いで、反応溶液を酢酸にて中和しエーテルで抽出し、重曹、水にて順次洗浄する。乾燥し、エーテルを減圧下で留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して化合物(III-5) 1.17 g (収率: 96.7%)を得る。

NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (t, 3H, J=7Hz); 1.32 (d, 6H, J=6.6Hz); 3.21 (m, 1H); 4.08 (s, 3H); 4.18 (q, 2H, J=7Hz); 7.07~7.74 (m, 4H)

【0026】化合物(III-2) 2.50 g (6.77 mmol)の無水エタノール溶液50 ml中、氷冷下メチルヒドラジン0.80 g (16.93 mmol)を加えて室温に戻し、2時間攪拌する。次いで、エーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し乾燥後溶媒を留去する。得られた化合物2.37 g、無水THFおよび無水ピリジンの混合物中に氷冷下でメタンスルホニルクロライド1.03 g (7.84 mmol)を加え室温に戻して1.5時間攪拌する。更に、無水ピリジン3 ml、メタンスルホニルクロライド1.53 g (11.65 mmol)を加えて、2時間攪拌する。次いで、反応溶液に氷水を加えて、エーテルで抽出し、水洗する。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると、化合物(III-6) 2.75 g (収率: 94.0%)を得る。

NMR (CDCl₃) δ: 1.08 (t, J=7, 3H); 1.29 (d, J=7, 6H); 2.96 (s, 3H); 3.24 (hept, J=7, 1H); 3.59 (s, 3H); 4.16 (q, J=7, 2H); 7.14 (m, 2H); 7.63 (m, 50

実測値: C, 53.74; H, 5.96; N, 13.19; S, 7.58; F, 4.78

【0025】参考例5

エチル 4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-メトキシピリミジン-5-カルボキシレート(III-5)およびエチル 4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メチルスルホニルヒドラジノ)ピリミジン-5-カルボキシレート(III-6)の合成

【化9】

2H)

【0027】参考例6

(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-オキソ-6-トリフェニルホスホラニリデンヘキサン酸メチル

(1) (3R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)グルタル酸-1-(R)-(-)-マンデル酸)エステル 65 g (164 mmol)をできるだけ少量のメタノール60 mlに溶解し、窒素雰囲気下、0℃でナトリウムメトキシドのメタノール溶液(28%メタノール溶液310 ml, 1.6 mol)に45分間かけて滴下する。このとき内温は、7℃以下であった。0℃で30分間攪拌した後、濃塩酸150 ml-水300 ml-塩化メチレン500 mlの混合物に氷冷下で攪拌しながら反応溶液をあけて、有機層を分取する。水層を塩化メチレン200 mlで抽出し、それぞれの有機層を希塩酸、次いで食塩水で洗浄する。有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去することによりハーフエステル体を得る。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.08 (s, 3H); 0.09 (s, 3H); 0.86 (s, 9H); 2.52~2.73 (m, 4H); 3.08 (s, 3H); 4.55 (quint, 1H, J=6Hz)

IR (CHCl₃): 2880, 1734, 1712, 1438, 1305, 1096, 836 cm⁻¹

[α]_D²⁰ = -5.0 ± 0.4° (C=1.04, 23.5℃, CHCl₃)

Rf 0.32 (CHCl₃/MeOH=9/1)

特開平2-250852号公報第10頁記載の方法に従って合成することができる。

【0028】(2) 得られた化合物ハーフエステル体をエーテル10mlに溶解し、窒素雰囲気下 -78°C でトリエチルアミン、次いでクロロ炭酸エチルを滴下する。得られた白色懸濁液を 0°C で1時間攪拌した後、 -78°C に冷却する。窒素雰囲気下で沈殿を濾過し、エーテル15mlで洗浄する。一方、臭化メチルトリフェニルホスホニウム1.29g (3.6mmol)をTHF5mlに懸濁させて窒素雰囲気下 -78°C でブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、2.25ml、3.6mmol)を滴下する。 0°C で1時間攪拌した後、 -78°C に冷却し上記で調製した10 活性化エステルのエーテル溶液に滴下し、THF5mlで洗浄し、 0°C で1時間攪拌する。5%炭酸水素ナトリウム水溶液10mlを加え更に5分間攪拌する。酢酸エチルを加えて有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル-酢酸エチル)にて精製して目的化合物を得られる。これはエーテル-ヘキサンから結晶化させることができる。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (s, 3H); 0.06 (s, 3H); 0.83 (s, 9H); 2.4~2.9 (m, 4H); 3.64 (s, 3H); 3.74 (d, 1H); 4.5~4.7 (m, 1H); 7.4~7.8 (m, 15H)

IR (CHCl_3): 2880, 1730, 1528, 1437, 1250, 1106, 835 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{25} = -6.2^{\circ}$ ($C=1.27$, 22.0°C , CHCl_3)

融点: $77.5 \sim 78.5^{\circ}\text{C}$

$R_f = 0.48$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9/1$)

元素分析値(%) $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{PS}$ として

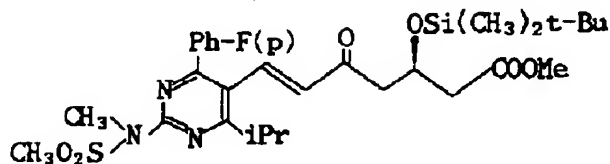
計算値: C, 69.63; H, 7.35; P, 5.79

実験値: C, 69.35; H, 7.35; P, 6.09

【0029】実施例1

(+)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)ピリミジン]-5-イル]-(3R, 5S)-ジヒドロキシ-(E)-6-ヘプテン酸ナトリウム(1a-1)

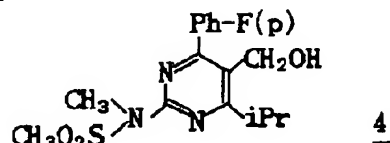
(1) 参考例2で得られた化合物(111-3) 322mg、無水トルエン7ml溶液に -74°C にて1.5Mトルエン溶液DIBAL-H 1.4mlを滴下し1時間攪拌し、酢酸を加えて、エーテルで抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウム、水で洗浄、乾燥しエーテルを減圧で留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー



【0032】(4) 化合物6 16gのアセトニトリル100ml溶液に氷冷下、48%フッ化水素のアセトニトリル溶液(1:19) 400mlを滴下し、徐々に室温とし

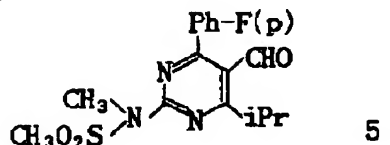
(塩化メチレン/エーテル=20/1)にて精製して、[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]メタノール4277mg (収率: 96.1%)を得る。

【化10】



【0030】(2) 次いで該化合物4 277mg、4-メチルモルホリン-N-オキシド190mg、TPAP 6mg、粉末モレキュラーシーブ4A 1.0gおよび塩化メチレン10mlの懸濁液を2時間攪拌し、不溶物を濾別し、塩化メチレンを約1/3量まで減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)にて精製し、4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)ピリミジン-5-カルバルデヒド5196mg (収率: 71.2%)の結晶を得る。

【化11】



【0031】(3) 化合物5 190mg、(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-オキソ-6-トリフェニルホスホラニリデンヘキサン酸メチル(参考例6参照) 450mgおよびアセトニトリル5mlの溶液を14時間加熱還流する。アセトニトリルを減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(塩化メチレン)にて精製し、メチル 7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-オキソ-(E)-6-ヘプテネート6233mg (収率: 71.3%)を飴状物として得る。

【化12】

て1.5時間攪拌する。次いで NaHCO_3 溶液にて中和し、エーテルで抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥する。エーテルを減圧下で留去し、メチル 7-[4-

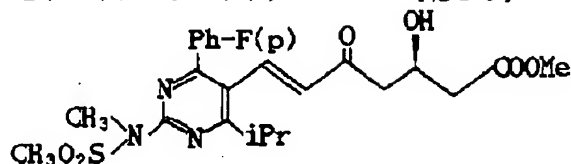
13

14

(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-(3R)-3-ヒドロキシ-5-オキソ-

(E)-6-ヘプテネート 7.13 g (収率: 100%) を
 飴状物として得られる。

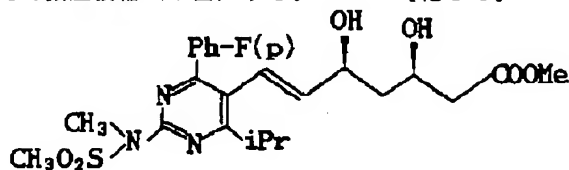
【化 13】

7

【0033】 (5) 化合物 7.13 g を無水 THF 溶液 350 ml および無水メタノール 90 ml に溶解し、 -78°C で 1 M-ジエチルメトキシボラン-THF 溶液 29.7 ml を加えて同温度で 30 分間撹拌する。更に NaBH_4 1.3 g を加えて 3 時間撹拌する。酢酸 16 ml を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて pH 8 とし、エーテルで抽出、水洗、乾燥する。エーテルを減圧留去し、得られた残渣にメタノールを加えて減圧濃縮 (3 回) する。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/エーテル = 3/1) にて精製し、メチル 7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-(3R, 5S)-ジヒドロキシ-(E)-6-ヘプテネート (Ib-1) 11.4 g (収率: 85.2%) を飴状物として得られる。

【化 14】



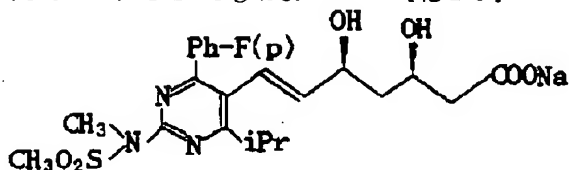
(Ib-1)

NMR (CDCl_3) δ : 1.27 (d, $J=7.6\text{H}$); 1.53 (m, 2H); 2.47 (d, $J=6$, 2H); 3.36 (hept, $J=2$ (H)); 3.52 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 4.20 (m, 1H); 4.43 (m, 1H); 5.45 (dd, $J=5.16$, 1H); 6.64 (dd, $J=2.16$, 1H); 7.09 (m, 2H); 7.64 (m, 2H)

【0034】 (6) 化合物 (Ib-1) 11.4 g およ

びエタノール 160 ml 溶液に氷冷下で 0.1 N 水酸化ナトリウム 223 ml を加えて徐々に室温とし、1 時間撹拌する。溶媒を減圧留去して、残渣にエーテルを加えて撹拌することにより目的化合物 (Ia-1) 11.0 g (収率: 95.0%) を結晶性粉末として得られる。

【化 15】



(Ia-1)

$[\alpha]_D^{25} = +18.9 \pm 0.6^{\circ}$ ($C=1.012$, 25.0°C , H_2O)
 NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (d, $J=7.6\text{H}$); 1.48 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 2.27 (dd, $J=2.6, 2\text{H}$); 3.41 (hept, $J=7.1\text{H}$); 3.48 (s, 3H); 3.59 (s, 3H); 3.73 (m, 1H); 4.32 (m, 1H); 5.49 (dd, $J=7.16$, 1H); 6.62 (d, $J=16$, 1H); 7.19 (m, 2H); 7.56 (m, 2H)

【0035】 実施例 2

(+)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-(3R, 5S)-ジヒドロキシ-(E)-6-ヘプテン酸ナトリウム (Ia-2)

(1) 参考例 2 で得られた化合物 3-エチル 4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-メチルアミノピリミジン-5-カルボキシレート 838 mg を実施例 1 (1) (2) と同様に反応させて 4-(4-フルオ

ロフェニル)-6-イソプロピル-2-メチルアミノピリミジン-5-カルバルデヒド 157 mg を得る。

【0036】 (2) 次いで、得られたアルデヒド体 157 mg を無水 DMF 4 ml 中、氷冷下で 60% NaH 25 mg と 30 分間反応させた後、アセチルクロライド 0.05 ml を加えてそのまま 1 時間撹拌する。次いで水を加えて、エーテルで抽出し、水洗、乾燥する。溶媒を留去して 4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ピリミジン-5-カルバルデヒド 167 mg (収率: 93.4%) を得る。得られたアルデヒド体を実施例 1 (3) ~ (5) と同様に反応させることによりメチル 7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-(3R, 5S)-ジヒドロキシ-(E)-6-ヘプテネート (Ib

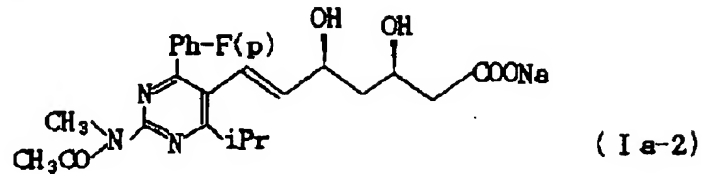
- 2) を得る。

NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (d, J=7, 6H); 1.54 (m, 2H); 2.48 (d, J=6, 2H); 2.52 (s, 3H); 3.39 (hept, J=7, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.58 (brs, 1H); 3.74 (s, 3H); 4.21 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 5.50 (d, d, J=5, 16, 1H); 6.66 (d, d, J=2, 16); 7.11 (m, 2H); 7.61

(m, 2H)

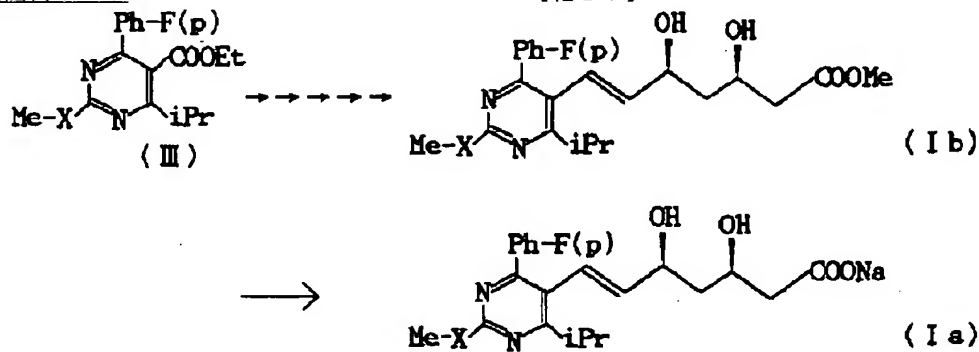
【 0 0 3 7 】 (3) 得られた (I b - 2) を実施例 1 (6) と同様に処理することにより目的化合物 (I a - 2) を得る。

【 化 1 6 】



NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (d, J=7, 6H); 1.57 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.27 (d, J=6, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.50 (hept, J=7, 1H); 3.70 (m, 1H); 4.35 (q, J=6, 1H); 5.59 (d, d, J=5, 16, 1H); 6.54 (d, J=16, 1H); 7.24 (m, 2H); 7.59 (m, 2H)

【 0 0 3 8 】 実施例 3 - 6



参考例 1 - 5 で得られたピリミジンカルボン酸エステル (I I I) をそれぞれ出発原料として実施例 1 あるいは 2 と同様に反応させて化合物 (I b) および (I a) を得る。得られた化合物および該物理恒数を表 1 ~ 3 に示す。

【 化 1 7 】

【 表 1 】

表 1

Ex. No.	出発原料	生成物 NMR δ
3	(Ⅲ-1)	<p>I b-3 (X: S) : 収率 96.0% (CDCl₃) 1.26 (d, J=7.6H); 1.52 (m, 2H); 2.47 (d, J=6.2H); 2.60 (s, 3H); 3.33 (hept, J=7.1H); 3.73 (s, 3H); 4.18 (m, 1H); 4.44 (m, 1H); 5.44 (dd, J=5.16, 1H); 6.60 (dd, J=2.16, 1H); 7.07 (m, 2H); 7.58 (m, 2H)</p> <p>I a-3 (X: S) : 収率 87.3% (D₂O) 1.20 (d, J=7.6H); 1.47 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 2.26 (m, 2H); 2.54 (s, 3H); 3.36 (hept, J=7.1H); 3.71 (m, 1H); 4.29 (m, 1H); 5.43 (dd, J=6.16, 1H); 6.55 (d, J=16.1H); 7.16 (m, 2H); 7.47 (m, 2H)</p>
4	(Ⅲ-2)	<p>I b-4 (X: SO₂) : 収率 93.7% (CDCl₃) 1.31 (d, J=7.6H); 1.52 (m, 2H); 2.48 (d, J=6.2H); 3.40 (s, 3H); 3.47 (hept, J=7.1H); 3.74 (s, 3H); 3.87 (brs, 1H); 4.23 (m, 1H); 4.49 (m, 1H); 5.59 (d, d, J=5.16H, 1H); 6.74 (d, d, J=2.16, 1H); 7.12 (m, 2H); 7.69 (m, 2H)</p> <p>I a-4 (X: SO₂) : 収率 70.9% (D₂O) 1.27 (d, d, J=7.2, 6H); 1.60 (m, 2H); 2.25 (J=6.2, 2H); 3.44 (s, 3H); 3.51 (hept, J=7.1H); 3.70 (m, 1H); 4.33 (q, J=6.1H); 5.65 (d, d, J=5.16, 1H); 6.71 (d, J=16.1H); 7.23 (m, 2H); 7.60 (m, 2H)</p>

〔表2〕

表 2

Ex. No.	出発原料	生成物 NMR δ
5	(Ⅲ-5)	<p>I b - 5 (X: O) : (CDCl₃) 1.27 (d, 6H, J=6.6Hz); 1.35~1.68 (m, 2H); 2.47 (m, 2H); 3.34 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 4.03 (s, 3H); 4.19 (m, 1H); 4.43 (m, 1H); 5.43 (dd, 1H, J=5.6, 16Hz); 6.59 (dd, 1H, J=1.4, 16Hz); 7.03~7.64 (m, 4H)</p> <p>I a - 5 (X: O) : 収率 57.7% (CDCl₃, CD₃OD) 1.27 (d, 6H, J=6.6Hz); 1.35~1.68 (m, 2H); 2.17~2.43 (m, 2H); 3.36 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.37 (m, 2H); 5.48 (dd, 1H, J=5.6, 16Hz); 6.54 (dd, 1H, J=1.4, 16Hz); 7.06~7.65 (m, 4H)</p>
6	(Ⅲ-4)	<p>I b - 6 (X: N-SO₂NMe₂) : (CDCl₃) 1.26 (d, 6H, J=6.6Hz); 1.38~1.62 (m, 2H); 2.47 (d, 2H, J=5.8); 2.84 (s, 6H); 3.35 (m, 1H); 3.64 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 4.20 (m, 1H); 4.44 (m, 1H); 5.42 (dd, 1H, J=5.4, 16Hz); 6.60 (dd, 1H, J=1.2, 16Hz); 7.03~7.64 (m, 4H)</p> <p>I a - 6 : 収率 91.2% (CDCl₃, CD₃OD) 1.26 (d, 6H, J=6.6Hz); 1.36~1.69 (m, 2H); 2.15~2.50 (m, 2H); 2.85 (s, 6H); 3.41 (m, 2H); 3.64 (s, 3H); 4.04 (m, 1H); 4.37 (m, 1H); 5.48 (dd, 1H, J=5.6, 16Hz); 6.54 (dd, 1H, J=1.16Hz); 7.05~7.66 (m, 4H)</p>

表 3

Ex. No.	出発原料	生成物 NMR δ
7	(Ⅲ-6)	<p>I b - 7 (X:N-NHSO₂Me) : 収率 87.8% (CDCl₃) 1.24 (d, J=7.6H); 1.51 (m, 2H); 2.47 (d, J=6, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.35 (hept, J=7.1H); 3.46 (d, J=2.1H); 3.55 (s, 3H); 3.66 (d, J=2.1H); 3.74 (s, 3H); 4.18 (m, 1H); 4.44 (m, 1H); 5.41 (d, J=5.16, 1H); 6.58 (dd, J=2.16, 1H); 7.09 (m, 2H); 7.58 (m, 2H); 7.70 (s, 1H)</p> <p>I a - 7 (X:N-NHSO₂Me) : 収率 74.7% (D₂O) 1.23 (d, J=7.6H); 1.51 (m, 2H); 2.26 (d, J=6.2H); 3.10 (s, 3H); 3.37 (hept, J=7.1H); 3.44 (s, 3H); 3.70 (m, 1H); 4.29 (q, J=6, 1H); 5.39 (dd, J=5.16, 1H); 6.58 (d, J=16, 1H); 7.19 (m, 2H); 7.52 (m, 2H)</p>

【0039】実施例7

化合物 (I a-1) の Ca 塩の合成方法

化合物 (I a-1) (Na 塩) 1.50 g (3.00 mmol) を 15 ml の水に溶解し、窒素気流下室温で攪拌する。そこへ 1 mol/L 塩化カルシウム水溶液 3.00 ml (3.00 mmol) を 3 分間かけて滴下する。その後、同温度で 2 時間攪拌し、析出物を濾取し、水洗、乾燥して粉末状の Ca 塩 1.32 g を得る。この化合物は 155℃ から溶融が始まるが、明確な融点を示さない。

$[\alpha]_D^{25} = +6.3 \pm 0.2^\circ$ (C=2.011, 25.0℃, MeOH)
元素分析値 (%) C₂₁H₂₇N₃O₇SF₂·0.5Ca·0.5H₂O として
計算値: C, 51.85; H, 5.53; N, 8.25; F, 3.73; Ca, 3.93
実測値: C, 51.65; H, 5.51; N, 8.47; F, 3.74; Ca, 4.07

【0040】生物活性評価

〔試験例〕

HMG-CoA 還元酵素阻害作用

(1) ラット肝ミクロゾームの製法

2 週間 2% コレステラミンを含む通常食および飲水を自由摂取させた Sprague-Dawley ラットを用いて、黒田らの報告 ((Biochim. Biophys. Acta), 486 巻, 70 頁

(1977 年) 参照) にしたがって精製した。105000×g で遠心分離して得られるミクロゾーム分画は 15 mM ニコチンアミドと 2 mM 塩化マグネシウムを含む溶液 (10 mM リン酸カリウム緩衝液中、pH 7.4) で 1 度洗浄したのち、用いた肝重量と同量のニコチンアミドと塩化

マグネシウムを含有する緩衝液を加え均一化し、-80℃ に冷却し、保存した。

【0041】(2) HMG-CoA 還元酵素阻害活性測定法

-80℃ で保存したラット肝ミクロゾーム 100 μl を 0℃ で溶解させ、冷リン酸カリウム緩衝液 (100 mM, pH 7.4) 0.7 ml で薄め、50 mM EDTA 溶液 (前記リン酸カリウム緩衝液溶液) 0.8 ml と 100 mM ジチオスレイトール溶液 (前記リン酸カリウム緩衝液溶液) 0.4 ml を加え、0℃ に保った。このミクロゾーム溶液 1.675 ml に 25 mM NADPH 溶液 (前記リン酸カリウム緩衝液溶液) 670 μl を混じ、この溶液を 0.5 mM

[3-¹⁴C] HMG-CoA 溶液 (3 mCi/mmol) 670 μl に加えた。このミクロゾームと HMG-CoA の混液 45 μl に被検化合物のナトリウム塩のリン酸カリウム緩衝液溶液 5 μl を混じ、37℃ で 30 分間インキュベートした。冷後、10 μl の 2 N 塩酸を加えて、再び 37℃ で 15 分間インキュベートした。この混合物 30 μl を 0.5 mm 厚シリカゲル薄層クロマト板 (メルク社製 Merck AG, 商品名 Art 5744) にアプライし、トルエン-アセトン (1:1) で展開したのち、R_f 値が 0.45~0.60 の部分をかきとり、10 ml のシンチレーションカクテルを入れたバイアル中に加えてシンチレーションカウンターで比放射能を測定した。本法により測定したメビノリン (ナトリウム塩) の阻害活性を 100

とした時の本発明化合物の相対活性を表 4 に示した。

【表 4】

【 0 0 4 2 】

表 4

被検化合物	相対活性
I a - 1	442
I a - 3	385
I a - 5	279
I a - 7	260
メビノリンNa	100

以上のように、特に本発明化合物はメビノリンよりも強力な H M G - C o A 還元酵素阻害活性を示す有効な薬剤であると考えられる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵
239/38

識別記号

庁内整理番号
7038-4C

F I

技術表示箇所